Duplicate

Lane Medical Library

Aus der Universitäts-Frauenklinik Hamburg-Eppendorf
(Professor Dr. Th. Heynemann)

Lebensbedrohliche Menorrhagien bei essentieller Thrombopenie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
der medizinischen Doktorwürde
einer
Hohen medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg

vorgelegt von

Heinz Bulle
aus Cuxhaven

Juni 1931

Gedruckt
im Tageblatt-Haus Coburg
1931

Menorrhagien bei Frauen im erſten Jahrzehnt ihres menſtruellen Zyklus haben im allgemeinen ihre Urſache in Veränderungen im Bereiche der Genitalien. In anderen aber iſt die Urſache in internen Erkrankungen zu ſuchen. Herzerkrankungen können durch venöſe Stauung Menorrhagien hervorrufen. Auch endokrine Störungen, z. B. Schilddrüſenerkrankungen, können dazu führen. Als ſeltene Urſachen kommen auch zwei Erkrankungen in Betracht, die wegen ihrer Seltenheit und ihrer wenig typiſchen Symptomatik erſt nach längerer Beobachtung erkannt werden. Das iſt einmal die als Blutungsurſache ſelten wahrgenommene Anämia perniciosa, dann die Gruppe der haemorrhagiſchen Diatheſen, von denen nur die eſſentielle Thrombopenie als Urſache von Genitalblutungen geſehen zu werden pflegt. Gerade die eſſentielle Thrombopenie führt bei adolescenten Mädchen relativ häufig zu geringeren oder ſtärkeren Menorrhagien. Jedoch wird in einem großen Teil der Fälle wegen der Gutartigkeit des Verlaufs die eigentliche Aetiologie des Leidens nicht erkannt, da häufig nach kürzerer oder längerer Zeit ſpontane Beſſerung eintritt. Auch kann zu gewiſſen Zeiten eine Genitalblutung das einzige Symptom einer beſtehenden Thrombopenie ſein, die dann nur erkannt wird, wenn die Erkrankung ernſtere Formen annimmt und die Patientinnen über eine längere Zeit in Behandlung bleiben.

Die Wichtigkeit einer genauen Diagnoſenſtellung aber ergibt ſich daraus, daß wir es in der Hand haben, in Fällen von eſſentieller Thrombopenie ſchwerſte Blutungserſcheinungen in der Mehrzahl der Fälle beheben zu können und in manchen Fällen lebensrettend eingreifen zu können. An Hand eines Falles, bei dem durch eine Splenektomie lebensbedrohliche Genitalblutungen ſiſtieren, möchte ich auf einige Punkte der Werlhof'ſchen Krankheit eingehen, die die Urſache jener Blutungen geweſen iſt.

Es handelt ſich um ein 19jähriges Mädchen, das bisher als Hausangeſtellte tätig geweſen iſt und folgende Angaben über ihre Familie, über frühere Krankheiten und über ihre jetzige Erkrankung macht.

Beide Eltern und eine Schweſter ſind geſund. Auch in der weiteren Verwandtſchaft iſt kein Fall einer Erkrankung nachweisbar, dem eine familiäre und heriditäre Bedeutung zukommt.

Als Kind hat die Kranke eine Diphtherie durchgemacht, danach ſoll angeblich ein Herzfehler feſtgeſtellt ſein. Auch eine Rippenfell-

2X380

entzündung iſt überſtanden. Ungefähr im 12. Lebensjahr treten häufiger Naſen- und Zahnfleiſchblutungen auf, letztere beſonders ſtark, ſodaß ſich danach eine ſtärkere Bläſſe eingeſtellt hat. Auffällig iſt, daß die Pat. nach kleinen „Stößen und Püffen große blaue Flecken bekommt, was dann zur Beluſtigung ihrer Spielkameraden Veranlaſſung gibt."

Menarche mit 15 Jahren, zuerſt einige Monate unregelmäßig, dann oft regelmäßig, alle 3—4 Wochen, ca. 5—7 Tage anhaltend. Es haben alſo für die Pubertät in Stärke und Dauer keine ungewöhnlichen Blutungen beſtanden. Eine auffällige Aenderung tritt im Alter von 17 Jahren ein. Wohl menſtruiert die Pat. nicht häufiger als früher, jedoch werden die Monatsblutungen derartig profus und verlängert, daß zwiſchen zwei aufeinander folgenden Perioden ein blutungsfreies Intervall von wenigen Tagen liegt und die Patientin, durch die hohen Blutverluſte geſchwächt, einen beſorgniserregenden Grad von ſekundärer Anaemie darbietet. Sie wird deswegen von dem behandelnden Hausarzt in ein Krankenhaus eingewieſen. Ein Bericht des behandelnden Arztes ſchildert den damaligen Zuſtand und den Verlauf folgendermaßen:

„Ich habe die Patientin wegen Menorrhagien in meiner Behandlung gehabt und ſie damals, als nach achttägiger Behandlung die Blutung nicht ſtand, in eine Klinik geſchickt, wo eine Abraſio gemacht wurde. Die nächſten Menſes waren aber wieder ſo profus, daß der Zuſtand direkt bedrohlich war. Ich habe, nachdem Styptika ſich als nutzlos erwieſen, den Uterus mit Claudengaze tamponiert und auch Clauden injiziert. Der Haemoglobingehalt des Blutes war unterdeſſen auf 30 Prozent, die Erythrocyten auf knapp 1 000 000 heruntergegangen. Da ich der Ueberzeugung war, daß es ſich nicht um eine Genitalerkrankung, ſondern um eine endokrine Störung handelte, machte ich auch, allerdings ohne Erfolg, einen Verſuch mit Calcophyſin. Ich habe zuletzt die Patientin mit Leber gefüttert, Arſen injiziert und als ſie unter dieſer Behandlung allmählich marſchfähig geworden war, eine Höhenſonnenkur angeſchloſſen. Bei den Menſes war zuerſt noch die Verabreichung von Clauden per os notwendig und von Erfolg begleitet. Bei Abſchluß der Behandlung war Blutfarbſtoff und Erythrocytenwert normal. Der behandelnde Frauenarzt wollte zunächſt durchaus auf einen Abort hinaus, für den ſich aber auch mikroſkopiſch kein Anhaltspunkt ergab (normale Schleimhaut). Ich habe von vornherein nicht an einen Abort geglaubt, da ſie virgo intacta war."

Nach Entlaſſung aus der Behandlung des Hausarztes ſind die Blutungen noch erheblich verſtärkt und verlängert. Patientin fühlt ſich

trotzdem arbeitsfähig und will auch eine frische Gesichtsfarbe geboten haben. Sie nimmt eine Stelle als Hausangestellte an und kommt so im September 1928 nach Hamburg. Sie muß sich jedoch schon wieder im November 1928 wegen erneuter starker Monatsblutungen in ärztliche Behandlung begeben und erhält die üblichen gynäkologischen Styptika. Eine weitere Verschlimmerung tritt im Februar ein. Es setzen, genau wie früher, stärkste Menorrhagien ein, die wieder nur zu kurzen blutungsfreien Intervallen Zeit lassen. Als die Pat. am 16. Mai 1929 in der Universitäts-Frauenklinik Eppendorf zur Aufnahme kommt, hat sie fortgesetzt vier Wochen lang geblutet. Aehnlich wie im 12. Lebensjahr hat Pat. auch im 17. Lebensjahr an Nasen- und Zahnfleischblutungen gelitten. Auffälligerweise setzt das Nasenbluten stets dann ein, wenn die menstruelle Blutung zum Stehen gekommen ist. Die Zahnfleischblutungen erfolgen stets, ohne daß ein für die Pat. ursächlicher Zusammenhang zu ermitteln ist, und stellen sich meistens nachts ein; Pat. bemerkt dann beim Erwachen an den Zahnreihen flächenhafte Beläge geronnenen Blutes.

Außer den die Pat. bedrückenden verstärkten Blutungserscheinungen und allgemeinen Beschwerden, wie starken Kopfschmerzen, Herzklopfen, Schlaflosigkeit und Mattigkeit, können andere Beschwerden nicht angegeben werden. Stuhl und Urin werden stets in normaler Weise entleert und haben nie eine Verfärbung im Sinne blutiger Beimengungen geboten.

Befund: 19jähriges mittelgroßes Mädchen von 58,5 kg Körpergewicht, von grazilem Körperbau und genügendem Kräfte- und Ernährungszustand. Hochgradige Blässe der Haut und sichtbaren Schleimhäute, der ein Hb.-Gehalt von 26 Prozent und eine Erythrocytenzahl von 2,200,000 und ein Färbeindex von 0,58 entspricht. Geringe Unterentwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale: schwach entwickelte Mammae, spärliche Behaarung am Mons veneris und in den Achseln. Weiter bietet Pat. einen müden und etwas ängstlichen Gesichtsausdruck. Nirgends Drüsenschwellungen. Fettpolster und Muskulatur genügend entwickelt. Guter Turgor der Gewebe.

An den Bewegungsorganen kein krankhafter Befund. Insbesondere an den Gelenken nichts Auffälliges: keine Gelenkblutungen, auch nach Provokation. Keine Druck- und Stoßempfindlichkeit der Gelenke. Keine Oedeme. Trotz Absuchen der Körperoberfläche nirgends eine auch nur petechiale Blutung zu erspähen. Temperaturen anfangs subfebril, rektal gemessen, höchste Temperatur 38,3 °.

An der Nasenschleimhaut keine Zeichen einer Blutung jetzt nachweisbar. Keine okulo-pupillären Störungen. Am Augenhintergrund keine Blutungen nachweisbar. Bei der ersten Untersuchung

kann eine leichte Blutung aus dem Zahnfleiſch konſtatiert werden, ſpäter iſt nie eine ſolche wieder beobachtet worden. Am Hals eine Tracheotomienarbe.

Am Herzen findet ſich ein ſyſtoliſches Geräuſch über allen Oſtien, das als ein anaemiſches gedeutet wird, wenn es auch über der Mitralis am ſtärkſten iſt. Herztöne dumpf, paukend. Keine perkuttoriſche Verbreiterung des Herzens. Aktion regelmäßig. Pulszahl hält ſich um 100. RR. 110 : 52. Spitzenſtoß nicht verbreitert im 5. I. C. R. und ſchleudernd. Bei normal gewölbtem Thorax iſt die Atmungsfrequenz mäßig erhöht. Untere Lungengrenzen an normaler Stelle ſind gut verſchieblich. Ueberall voller Klopfſchall bei reinem Bläschenatmen. Kein Auswurf.

Das Abdomen zeigt eine genügende Entwicklung des Fettpolſters, iſt überall weich und gut eindrückbar. Nirgends eine Druckempfindlichkeit oder eine Reſiſtenz. Leber nicht palpabel. Deutlich tritt ein ſtumpfkantiger, derber Milztumor in Erſcheinung, der gut um drei Querfinger der unteren Rippenbogen überragt und auch perkuttoriſch nach oben als vergrößert nachweisbar iſt. Mittelſtarke genitale Blutung. Gynäkologiſche Unterſuchung: Hypoplaſtiſcher Uterus in Anteflexion und Retropoſition. Die Meſſung mit der Sonde ergibt eine Uteruslänge von 8½ cm. An den Anhängen weder eine Tumorbildung noch andere Veränderungen erkennbar. Die Unterſuchung des Urins ergibt keinen in chemiſcher und morphologiſcher Beziehung von der Norm abweichenden Befund. Nervenſyſtem o. B. Pſychiſch nach Abzug der durch die bedrohliche Art der Erkrankung bedingten Aufregung nichts Auffälliges. — Stuhl- und Urinunterſuchungen auf Sanguis bleiben negativ.

Es liegt auf der Hand, daß eine präziſe Diagnoſe nicht gleich hat geſtellt werden können. Es iſt auch zu berückſichtigen, daß die Vorgeſchichte, die jetzt vorliegt, erſt im Laufe mehrerer Tage von der ſchwerkranken Patientin und nach Einholung eines ärztlichen Berichts in der jetzt beſtehenden Form hat erhoben werden können.

In der Annahme, daß hier ein Fall ausgeſprochener Hypertrophie der Uterusſchleimhaut Urſache der Blutungen ſei, iſt, wie auch ſonſt bei ſchweren Blutungen ohne pathologiſchen Palpationsbefund an den Genitalien, eine Abrasio in Aethernarkoſe, und zwar am Tage nach der Aufnahme vorgenommen. Dadurch hat zunächſt einmal eine Stillung der Blutung und die Möglichkeit einer hiſtologiſchen Unterſuchung der Uterus mucosa erreicht werden ſollen. Ein Augenblickserfolg iſt auch erzielt worden. Am nächſten Tage und für die folgenden Tage ſind die Blutungen ausgeblieben. Die Unterſuchung der Uterusſchleimhaut zeigt jedoch, daß es ſich nicht um die gewöhn-

liche Urſache von Pubertätsmenorrhagien handelt. Es findet ſich mikroſkopiſch nur eine leichte Hyperplasia endometrii. Durch derartig geringe Veränderungen der Uterusſchleimhaut haben ſich ſo profuſe Genitalblutungen nicht erklären laſſen. Eine weitere Urſache für die Blutung laſſen aber weder die mikroſkopiſche Unterſuchung der Uterus mucosa noch die Unterſuchungsbeobachtungen während der Curettage erkennen. Ausgeſchloſſen werden alſo Myomblutungen, Placentarreſte, maligne Tumoren, entzündliche Veränderungen am Genitale und Verletzungen.

Es muß alſo eine andere Urſache für die Blutung ermittelt werden, und zwar muß dieſe Urſache außerhalb des Uterus und der Ovarien aufgeſucht werden.

Eine Entſcheidung drängt um ſo mehr, als nach einem blutungsfreien Stadium von zehn Tagen anſcheinend mit Beginn einer neuen Periode erneut foudroyante Blutungen einſetzen, trotzdem die Pat. in der Zwiſchenzeit reichlich Sekale und Ephetonin erhalten hat. In dem angefertigten Blutſtatus findet ſich außer allen Anzeichen einer ſchweren ſekundären Anaemie kein bemerkenswerter Befund. Das Endothelſymptom nach Rumpel-Leede iſt negativ. Es fällt jedoch auf, daß das zur Waſſermann'ſchen Reaktion in einem Reagenzglas aufgefangene Blut keine Neigung zeigt, Serum abzupreſſen und damit in auffälligem Gegenſatz zu anderen unter gleichen Bedingungen abgenommenen Blutmengen ſteht, die von den am gleichen Tage aufgenommenen anderen Patientinnen ſtammen. Es iſt alſo das Symptom der mangelhaften Retraktilität des Blutkuchens, das auf einem Fehlen der Thrombocyten im entnommenen Blut beruht, gewonnen worden.

Trotzdem nun die verſchiedenſten therapeutiſchen Maßnahmen zur Anwendung kommen, gelingt es nicht, die ſchweren Genitalblutungen abzuſchwächen, geſchweige denn, zu ſtillen. Gebraucht werden die allgemein üblichen gynäkologiſchen Styptica: Extractum secale cornutum, Ergotin-Injektionen, Hypophen-Injektionen, Gynergen-Injektionen, ferner, ausgehend von dem Gedanken an eine haemorrhagiſche Diatheſe, Ephetonin, Solarſon, Kalzan und Nateina. Es iſt auch nicht der geringſte Erfolg zu erkennen.

Inzwiſchen iſt unter Berückſichtigung aller anamneſtiſchen Angaben und der hier anfangs noch beobachteten Zahnfleiſchblutungen, dem erheblichen Milztumor und anderen ſpäter noch zu erwähnenden Unterſuchungsergebniſſen die Diagnoſe einer eſſentiellen Thrombopenie geſtellt. Weitere Blutausſtriche haben einen erheblichen Mangel an Thrombocyten ergeben. Die nach der Methode Fonio angeſtellte Zählung der Thrombocyten zeitigt extrem niedrige Werte

in Höhe von 10—20,000. Die fortlaufende Verfolgung dieſer Werte ergibt weiterhin ein Herabſinken bis auf 1000 abſolut (relativ 2 : 1000). Die Spezifizierung der wenigen Exemplare zeigt, daß es ſich um Rieſenplättchen handelt, in deren Protoplasma, das ein homogenes Ausſehen angenommen hat, Azurgranula nicht zu erblicken ſind.

Nunmehr gelangen Bluttransfuſionen in Mengen von 500 ccm unter Hinzufügung von Kochſalzlöſungen zur Anwendung. Die Bluttransfuſionen werden von der Pat. ſtets gut vertragen, ohne daß eine Reaktion der Empfängerin mit Temperaturanſtieg und Schockerſcheinungen beobachtet iſt. Die chemiſche Unterſuchung des Urins zeigt dann auch ſtets ein Freibleiben von Blutfarbſtoff oder Blutfarbſtoffderivaten. Transfundiert ſind in einem Zeitraum von 24 Tagen insgeſamt 3050 ccm Reinblut in fünf Einzelübertragungen. Dieſe Blutübertragungen — ſtets von gruppengleichen Spendern — ſind ausgeführt einmal, um dadurch eine Umſtimmung im Krankheitsgeſchehen der Pat., wie es E. Frank mehrfach geſehen hat, zu erwirken, beſonders aber, um den rapid abſinkenden Haemoglobinwert der Pat. zu ſtützen und die Pat. vor der ſonſt zu erwartenden Ausblutung zu bewahren. Es gelingt auch, den Haemoglobingehalt vorübergehend um einige Grade zu ſteigern, eine Beſſerung der Genitalblutungen, die man ſich hier als Blutflüſſe vorſtellen kann, tritt jedoch nicht ein. Ebenſo wirkungslos iſt eine zweimalige Röntgenbeſtrahlung der Milz mit hohen H. E. D.-Doſen.

Nach Fehlſchlagen der konſervativen-expektativen Behandlung unter Einſchluß von Bluttransfuſion und Milzbeſtrahlungen iſt eine zweite vorſichtige Abraſio ausgeführt, die um ſo mehr berechtigt geweſen iſt, als ja beim erſten Male hierdurch ein Siſtieren der Blutung erzielt iſt. Auch diesmal iſt dieſer Eingriff, dem eine ausgiebige Jodätzung des Uteruscavums angeſchloſſen wird, von Erfolg gekrönt. Trotzdem bei der Abraſio nur wenig atrophiſches Endometrium gewonnen wird, bleibt die Pat., die 32 Tage ohne Unterbrechung geblutet hat, für die nächſte Zeit von jeder Genitalblutung verſchont.

Inzwiſchen iſt auch der Frage eingreifender Maßnahmen zur endgültigen Stillung der Uterusblutung näher getreten. An drei Möglichkeiten iſt gedacht: Röntgenbeſtrahlung der Ovarien, Exſtirbation oder Amputation des Uterus und Exſtirpation der Milz.

Nun ſetzt aber an Stelle der nach der zweiten Abrasio zum Stehen gekommenen Uterusblutung ein Naſenbluten ein, das den Zuſtand ebenfalls in kurzer Zeit zu einem lebensbedrohlichen macht. Durch keine Maßnahme gelingt es dem zugezogenen Facharzt, die durch die Tramponaden nach außen und in den Naſenrachenraum

hindurchſickernden Blutungen zu ſtillen. Das dann von Zeit zu Zeit aus dem Naſenrachenraum herauskommende Blut erſcheint ſchwach rötlich gefärbt und gerinnt zu gelatinöſen, faſt durchſichtigen Blutklumpen. Der Haemoglobingehalt des Blutes iſt ſchon vorübergehend auf 13 Prozent herabgeſunken und nur durch weitere Bluttransfuſionen auf 20 Prozent gebracht, die Zahl der Erythrocyten iſt auf 1,190,000 herabgeſunken.

Es muß etwas geſchehen, das das Uebel an der Wurzel anpackt. Zahlreiche Medikamente haben die Blutungen nicht beheben können. Bluttransfuſionen und Milzbeſtrahlungen, in anderen Fällen von Morbus Werlhof als von Erfolg gekrönt erwähnt, haben das Krankheitsbild dem Weſen nach nicht beeinflußt. Von den oben erwähnten drei tiefer eingreifenden Maßnahmen bleibt nach dem Wechſel des Blutungsherdes die Milzexſtirpation als einzige Möglichkeit übrig.

35 Tage hat der Pat. unaufhörlich ſeit Beginn der zweiten Periode geblutet, und nur durch Blutübertragung iſt es möglich geweſen, das dahinſchwindende Leben zu erhalten. Nur ein Eingriff, der mit der eſſentiellen Thrombopenie in kauſalem Konnex ſteht, kann Wandlung ſchaffen. Die Milzexſtirpation, ſonſt ein relativ einfacher Eingriff, hier ein therapeutiſches Wagnis, wird beſchloſſen.

Als Operationsvorbereitung wird zunächſt durch zwei Bluttransfuſionen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen der Hb.-Gehalt auf 20 Prozent gebracht. In Bereitſchaft gehalten wird eine vorher ausgeſuchte, gruppenpaſſende Spenderin, Aſſiſtenz und Apparatur zu einer unter Umſtänden nach der Operation erneut benötigten Bluttransfuſion.

Die Operation wird in Aethernarkoſe ausgeführt (Prof. Haſelhorſt). Sie iſt nur erfolgreich durchzuführen, wenn der Blutverluſt auf ein Minimum einzuſchränken iſt, eine ſchwer erfüllbare Forderung bei einem Falle, bei dem die Blutſtillung aus oberflächlichen zwecks Blutunterſuchung gemachten Stichverletzungen bereits jedesmal Schwierigkeiten bereitet. Es werden nach Markierung des Hautſchnittes parallel dem linken Rippenbogen zwei Reihen von fortlaufenden Steppnähten mit dicker Seide durch die ganze Dicke der Bauchdecken gelegt und dazwiſchen die Bauchdecken durchtrennt, wie es bei der Schädeltrepanation gebräuchlich iſt, ein Verfahren, daß ſich beſtens bewährt hat. Die Exſtirpation der ſtark vergrößerten, leidlich beweglichen Milz verläuft dann außer einer ſchnell geſtillten Blutung aus einer weit zwerchfellwärts verlaufenden acceſſoriſchen Vene glatt. Durch enggelegte, feſt angezogene Nähte und einen feſten Kompreſſionsverband gelingt es, eine ſtärkere Nachblutung zu verhüten. Läſtig iſt während der Operation das unaufhörliche

Naſenbluten. Da nach der Entfernung der Milz infolge des Operationsſchockes und des nicht ganz vermeidbaren Blutverluſtes der Puls recht klein geworden iſt, werden der Pat. von der bereitſtehenden Spenderin noch während der Operation 500 ccm Blut intravenös zugeführt, worauf ſich der Zuſtand ſichtlich beſſert. Noch unter der Operation nach Unterbindung der Milzgefäße kann beobachtet werden, daß die zum Zwecke einer Hb.-Beſtimmung kurz vor Beginn der Operation geſetzte Stichverletzung am linken Ohr, die von der Narkoſe-Aſſiſtenz gleichzeitig mit der aus der Naſe erfolgenden Blutung beobachtet wird, plötzlich nicht mehr blutet. Gleichzeitig ſcheint auch das Naſenbluten an Intenſität nachzulaſſen und hört wenige Stunden nach der Operation völlig auf. Der Eingriff wird von der Pat. gut überſtanden. Es tritt dann in langſam aufſteigender Weiſe eine allgemeine Beſſerung im ſubjektiven Befinden und objektiven Befund ein, ſodaß die Pat. am 131. Tage nach der Aufnahme, ſich geſund und kräftig fühlend, als geheilt und auch als im haematologiſchen Sinne als geheilt, wie wir ſpäter ſehen werden, entlaſſen werden kann.

Von E. Frank ſind die Fälle von eſſentieller Thrombopenie in drei Verlaufsformen eingeteilt. Danach gehört dieſer Fall nach Ausſchließung der akuten und rezidivierenden oder intermittierenden zu der chroniſchen Form. Ueber mehrere Jahre hin, nur für kurze Zeit unterbrochen nach einem beſonderen ärztlichen Eingriff, erfolgen anläßlich der Periode, die für die Entwicklungsjahre mit einer genügenden Regelmäßigkeit wiederkehrt, ohne Ausnahme ſchwerſte Blutverluſte.

Dieſem nun ausgeſprochen chroniſch verlaufenen Fall möchte ich kurz auch einen akuten Fall gegenüberſtellen.

Es handelt ſich um einen jungen Mann, der im Anſchluß an eine Röntgenbeſtrahlung akut mit ſchwerſten allgemeinen Blutungserſcheinungen erkrankt. Schon nach wenigen Tagen zeigen ſich auf der Haut, die anfangs überſät mit kleinſten petechialen und größeren Blutextravaſaten iſt, keine Spontanblutungen mehr. Das äußerſt heftige Naſen- und Zahnfleiſchbluten hört ebenfalls auf. Nach 14 Tagen kann der Pat. als im Augenblick geheilt angeſehen werden. Blutungserſcheinungen haben ſich ſeitdem — d. h. ſeit einem halben Jahre — nicht wieder eingeſtellt. Der äußeren Heilung entſpricht eine Beſſerung des Blutbefundes, zugleich mit dem Siſtieren der Blutungen ſetzt ein ſchnelles Anſteigen der Thrombocytenzahlen ein. Was nun dieſen zweiten akuten Fall von dem erſten in auffallender Weiſe unterſcheidet, iſt das völlige Fehlen jeglicher Hautblutungserſcheinungen bei dem erſten chroniſchen Falle. Von einer Blut-

fleckenkrankheit, einer Purpura haemorrhagica, einem Morbus maculosus Werlhofii kann anſcheinend gar keine Rede ſein; und doch handelt es ſich in beiden Fällen um dieſelbe Erkrankung, um dieſelbe Causa morbi.

Außer den ſehr ſchweren Menorrhagien hat die Pat. nur am erſten Tage ein Symptom einer möglicher Weiſe allgemeinen Blutungsbereitſchaft geboten, nämlich ein leichtes Zahnfleiſchbluten. Aber dieſes iſt in den nächſten Tagen nicht wieder vermerkt und auch ſpäter nicht wieder aufgetreten. So bleibt zunächſt als einziger Vorgang im Krankheitsgeſchehen bei ſonſt in jeder Hinſicht normalem Organbefund eine Menorrhagie in cycliſcher Wiederholung im Anſchluß an die Periode das einzige Krankheitszeichen, eine Menorrhagie, die die Urſache einer ſchweren ſekundären Anaemie wird.

Eine Unterſuchung des Falles nach der Richtung, ob an anderen Körperteilen durch irgendeine Urſache Blutungserſcheinungen provoziert werden können, bringt keinen neuen Befund. Erſcheinungen, wie ich ſie außer bei dem vorher erwähnten jungen Mann noch bei einer weiteren Patientin, bei der ebenfalls eine eſſentielle Thrombopenie Urſache einer ſchweren Menorrhagie geworden iſt, geſehen habe, daß ein einmaliges kräftiges Drücken einer Hautfalte zwiſchen zwei Fingern gleich ein ausgedehntes, dem Druckbereich entſprechendes Hauthaematom hervorgerufen hat, oder daß ein mehrmaliges ſchnelles Reiben an der Tibiaſeite des Unterſchenkels zahlreiche Petechien verurſacht, ſind hier nie angetroffen. Auch der Frank'ſche Stauungsverſuch iſt ſogar im Sinne des Rumpel-Leede'ſchen Phänomens negativ geblieben: distal von der Stauung iſt nicht der geringſte Blutpunkt zu erſpähen.

Ausdruck einer allgemeinen Neigung zu Wundbluten iſt jedoch die wahrgenommene Tatſache, daß jede zum Zwecke der Hb.-Beſtimmung geſetzte Stichwunde, mochte ſie noch ſo klein ſein, mochte ſie am Ohrläppchen oder an der Fingerkuppe geſetzt werden, einer beſonderen Wundſtillung bedurft hat. Die Unterſuchung des Blutbildes hat ergeben, daß es ſich um eine eſſentielle Thrombopenie handelt, insbeſondere haben die wenigen vorgefundenen Thrombocyten typiſche Veränderungen geboten. Ich möchte kurz in einer folgenden Ueberſicht die wichtigſten haematologiſchen Daten folgen laſſen, der in einer weiter unten gegebenen zweiten Ueberſicht die Differenzierung des weißen Blutbildes an die Seite zu ſtellen iſt:

Tabelle I.

Tag	Hb.	Erythroc.	Leukoc.	Thromboc.	Blutung
1.	26 %	—	—	—	Profuse Genitalblutung
2.		Abraſio in Aethernarkose			Blutung ſteht
10.	28 %	2,200,000	5,800	32,000	
12.		Beginn einer zweiten Blutungsperiode			
24.	22 %	1,920,000	—	17,000	Blutung unverändert
24.		Bluttransfusion von 400 ccm			„ „
25.	28 %	—	—	—	„ „
30.	26 %	—	—	—	„ „
31.		Röntgenbeſtrahlung der Milz			„ „
34.	22 %	1,890,000	4,300	15,000	„ „
36.		2. Beſtrahlung der Milz			„ „
37.	15 %	—	—	—	„ „
38.		2. Bluttransfuſion von 550 ccm			„ „
41.	17 %	—	—	—	„ „
42.	13 %	1,190,000	3,900	1,000	„ „
43.		3. Bluttransfuſion von 800 ccm			„ „
44.	16 %	—	—	—	„ „
		4. Bluttransfuſion von 700 ccm			Uterusblutung ſteht
		Abraſio mit nachfolgender Jodätzung			Heftiges Naſenbluten
45.	22 %	—	—	—	„ „
46.	20 %	—	—	—	„ „
47.		5. Bluttransfuſion von 500 ccm			„ „
		Milzexſtirpation			Keine Blutung mehr
48.	24 %	2,300,000	20,000	61,000	„ „ „
49.	22 %	2,200,000	25,000	52,800	„ „ „
54.	20 %	2,000,000	18,200	64,000	„ „ „
56.	23 %	2,200,000	12,000	—	„ „ „
61.	25 %	2,780,000	16,000	228,000	„ „ „
65.	25 %	2,950,000	15,000	188,000	„ „ „
70.	28 %	3,400,000	16,000	268,000	„ „ „
72.	31 %	2,670,000	13,000	149,000	„ „ „
78.	34 %	3,690,000	8,800	310,000	„ „ „
83.	36 %	3,890,000	9,800	326,700	„ „ „
91.	39 %	3,780,000	8,700	—	„ „ „
					88—90. geringe, anſcheinend Periodenblutung
119.	56 %	4,620,000	7,700	383,400	Keine Blutung
130.	57 %	5,140,000	5,160	326,000	119.–121. Periodenblutung?

Bei Beſtimmung der Blutungs- und Gerinnungszeit ergibt ſich, was Denys im Jahre 1889 bei Morbus Werlhof gefunden hat: „Das

rote und weiße Blutbild iſt nicht charakteriſtiſch verändert, die Gerinnungszeit iſt nicht verzögert, dagegen ſind die Blutplättchen ganz außerordentlich ſpärlich.“ Die Gerinnungszeit beträgt vor der Operation 5 Minuten, nach der Operation 5½ Minuten, die Blutungszeit vor der Operation 12 Minuten, nach der Operation 1½ Minuten. Dementſprechend iſt die Diagnoſe einer eſſentiellen Thrombopenie geſtellt. Uebereinſtimmend beſteht in allen derartigen Fällen (E. Frank, Leſchke, Klemperer, B. Zondek) als augenblickliches einziges Krankheitszeichen eine lebensbedrohliche Menorrhagie. Dieſe Tatſache hat Halban zu der Forderung Veranlaſſung gegeben, daß bei länger dauernden Menorrhagien ſtets an einen Werlhof gedacht werden müſſe, alſo eine Thrombocytenzählung vorgenommen werden müſſe.

Die Diagnoſe der eſſentiellen Thrombopenie wird gefeſtigt durch Ausſchließung anderer zu Blutungen führenden Krankheiten. Da es ſich um ein junges Mädchen in den ſpäteren Pubertätsjahren handelt, iſt in erſter Linie an eine Blutung durch Hyperplaſie der Uterusſchleimhaut zu denken. Schon das erſte Curettement in einem auswärtigen Krankenhauſe hat aber ergeben, daß eine Hyperplaſie allein nicht die Urſache der Blutung ſein kann. Differentialdiagnoſtiſch ſind, wie oben erwähnt, auch andere Erkrankungen des Gentiale ausgeſchloſſen worden. Zu erwägen ſind dann weitere Allgemeinerkrankungen, bei denen zuweilen Blutungen geſehen werden:

a) Ein Skorbut iſt dadurch ausgeſchloſſen, daß die Pat. gleich von Anfang an eine vitaminreiche Koſt erhalten hat. Auffällig iſt nämlich geweſen, daß die Pat. eine akute Verſchlimmerung ihrer Menorrhagien erfahren hat, nachdem ſie aus ihrer Heimat, einem kleinen Harzſtädtchen, in einen Stadtteil Hamburgs gezogen iſt, in dem beſonders häufig Avitaminoſen angetroffen werden. Trotz der beſonderen Diät iſt eine Aenderung in der Blutung nicht eingetreten.

b) Es iſt dann bisweilen eine haemorrhagiſche Diatheſe bei Endokarditis lenta erwähnt worden. Dafür hat in dieſem Falle angeführt werden können der Milztumor, ein einmaliger Befund von Erythrocyten im Katheter-Urin, ein ſyſtoliſches Geräuſch über dem Herzen und leichte Temperaturſchwankungen. Es ſind daher Blutkulturen angelegt, die Unterſuchungen haben aber ein negatives Ergebnis gezeitigt.

Eine beſondere Abgrenzung des Krankheitsbildes der Thrombopenie hat dann noch zu erfolgen gegen andere Erkrankungen des haematopoetiſchen Syſtems, insbeſondere Erkrankungen mit haemorrhagiſcher Diatheſe, ferner gegen andere Splenomegalien.

c) Anaemia perniciosa: Einen einſchlägigen Fall von perniciöſer Anaemie mit tödlichen Menſtrualblutungen hat vor kurzem Fleiſch-

mann in der „Wiener gynäkologiſchen Geſellſchaft“ beſchrieben. Der Blutſtatus der Pat. mit einem Färbeindex von 0,55 machte dieſe Erkrankung ſchon gleich unwahrſcheinlich. Weiter iſt auch im gefärbten Ausſtrich kein Anhaltspunkt für einen Morbus Biermer zu gewinnen. Es ſind keine embryonalen Formen von roten Blutkörperchen vorhanden. Die Differenzierung der einzelnen Erythrocyten ergibt eine Linksverſchiebung des roten Blutbildes: Es ſind kleine haemoglobinarme und unregelmäßig geſtaltete rote Blutkörperchen vorhanden, die ganz im Gegenſatz ſtehen zu einem Blutbilde bei einer Perniciosa, das auffällig große haemoglobinreiche Erythrocyten aufweiſt.

d) Haemophilie: Ein voll beweiskräftiger Fall einer weiblichen Haemophilie iſt nach Frank und Halban bisher nicht geſehen worden. Die Beſtimmung der Daten für Blutungs- und Gerinnungszeit haben ſie völlig ausſchließen laſſen.

e) Akute Leukämie, akute Aleukie und aplaſtiſche Anaemie ſind durch den Blutſtatus ausgeſchloſſen worden. Die weſentliche Verminderung der Erythrocyten iſt nicht zu erklären durch ein Verſagen des erythropoetiſchen Syſtems, ſondern nur durch die hohen Blutverluſte.

f) Die Anſtellung eines Reſiſtenzverſuches der roten Blutkörperchen hat dann weiterhin einen haemolytiſchen Ikterus unwahrſcheinlich gemacht. Haemolyſe iſt bei einer hypotoniſchen Löſung von 0,48 eingetreten. Im Blutſerum und im Urin ſind keine Blutzerfallsprodukte nachgewieſen. Ein Ikters iſt nicht vorhanden.

g) Handeln hat es ſich auch nicht um die ſelten geſehene Fibrinopenie können. Die Beobachtung der normal einſetzenden Gerinnung — bei der Fibrinopenie iſt die Gerinnungszeit durch das Fehlen von Fibrinogen eine unendliche — hat ſie ausgeſchloſſen.

h) Zu erwägen iſt endlich ein Morbus Banti geweſen. Es hätte ſich um einen beginnenden Fall mit ſolitärer Milzvergrößerung handeln können. Eine Erklärung der Menorrhagien wäre jedoch dadurch nicht gegeben.

Die Diagnoſe der eſſentiellen Thrombopenie erfolgt jedoch nicht ſo ſehr durch Ausſchluß anderer, Menorrhagien verurſachenden, Erkrankungen, ſondern in erſter Linie durch den Nachweis des Fehlens der Thrombocyten im peripheren Blute.

Nach den Ausführungen von E. Frank, die im Schittenhelm'ſchen Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe niedergelegt ſind, iſt das Defizit der Blutplättchen allein eine genügende Erklärung für ſämtliche bei der Thrombopenie geſehenen Spontan- und Wundblutungen. Er hat in jetzt allgemein

anerkannter Weiſe abgelehnt, daß außerdem eine Gefäßwandſchädigung beſtehen muß. Der kritiſche Wert der Thrombocyten, unter dem es zu Blutungserſcheinungen kommen kann, iſt von ihm mit 35,000 angegeben. Dieſer Wert hat in unſerem Falle eine Beſtätigung gefunden, die Thrombocytenzahlen haben bei ihm unterhalb dieſer Grenze gelegen.

Umſtritten iſt aber auch heute noch die Aetiologie der Thrombopenie. Kaznelson, der 1917 die erſte Splenektomie bei Werlhof gewagt hat, die ſchon damals für die Behandlung der perniciöſen Anaemie und des haemolytiſchen Ikterus angegeben war, hat die Theſe der ſplenogenen Thrombopenie aufgeſtellt. Dem widerſprechen jedoch die verſchiedentlichen Mißerfolge nach einer Milzexſtirpation, wie ſie in neuerer Zeit auch von Wienkhaus und B. Zondek wieder bekannt gegeben ſind. Wohl iſt in dem einen Falle nach dem operativen Eingriff eine Steigerung der Thrombocytenwerte und eine Beſſerung der Blutungszeit eingetreten, die Blutungserſcheinungen ſind aber unverändert geblieben. Im Zondeck'ſchen Falle einer lebensbedrohlichen Menorrhagie iſt nach einem 4½jährigen Intervall von Blutungsfreiheit nach der Operation eine neue lebensbedrohliche Blutung aufgetreten. Es iſt daher von Frank die rein ſplenogene Theorie abgelehnt worden und, nachdem Seeliger typiſche Knochenmarksveränderungen autoptiſch feſtgeſtellt hat, in jetzt allgemein anerkannter Weiſe eine primäre Schädigung des Knochenmarks, eine Megakariotoxykoſe, als Urſache des Fehlens der Thrombocyten im ſtrömenden Blut angeſchuldigt worden.

Der überraſchende Erfolg der Milzexſtirpation in bezug auf die Blutungen und das Anſteigen der Blutplättchen wird von Frank als Knochenmarksreizung angeſprochen, wie ſie in leichten Fällen durch intramuskuläre Blutinjektion oder durch Proteinkörpertherapie erzielt werden kann.

Die Knochenmarksſchädigung, wie ſie autoptiſch von Seeliger niedergelegt worden iſt, hat experimentell durch Schüler Franks durch Peptoninfuſionen, Benzolvergiftungen und hohe Röntgenbeſtralungen des Knochenmarks erzielt werden können.

Eine Knochenmarksreizung iſt auch in unſerem Falle nach der Operation in hervorragendem Maße aufgedeckt. Die in der nun folgenden Aufſtellung gegebenen Leukocytenzahlen und Differenzierungen des weißen Blutbildes geben eine ſofort nach der Operation einſetzende ausgeſprochene Vermehrung der relativen und abſoluten Granulocytenwerte wieder, die zurückgeführt werden muß auf eine geſteigerte ſpontane Tätigkeit des Knochenmarks. Analog finden ſich im roten Blutbilde als Ausdruck einer enorm geſteigerten Knochenmarksfunktion und -reaktion zahlreiche Normoblaſten, von de-

nen in jedem Geſichtsfeld mehrere angetroffen ſind, vereinzelt Jollykörperchen und ein Emporſchnellen der vitalgranulierten Erythrocyten, alles Erſcheinungen, wie ſie vor der Operation vermißt ſind. Wie bei den Leukocyten und Erythrocyten eine gewaltige Steigerung der Knochenmarkstätigkeit zu erblicken war, ſo hat auch das dritte Formelelement des Blutes (Blutplättchen) einen rapiden Anſtieg der Werte gezeigt.

Tabelle II.

Abſolute Zahlen und Differenzierung der Leukocyten

Tag	Geſamtzahl	Eoſin.	Jugdl.	Stabk.	Segmtkg.	Lymph.	Monoc.
10.	5.800	4 %	2 %	8 %	61 %	23 %	2 %
	Nach einer Bluttransfuſion und der erſten Milzbeſtrahlung						
34.	4.300	—	4 %	20 %	56 %	18 %	1 %
	Am zweiten Tage nach der Milzexſtirpation:						
49.	25.000	—	6 %	2 %	92 %	—	—
54.	18 200	3 %	1 %	3 %	86 %	2 %	5 %
56.	12.000	0,5 %	9,5 %	4 %	80,5 %	5 %	0,5 %
61.	16.000	—	4,5 %	4,5 %	80,5 %	3,5 %	2 %
65.	15.000	0,5 %	5 %	7 %	79 %	5,5 %	3 %
68.	15.200	0,5 %	3,5 %	3,5 %	78,5 %	12 %	1,5 %
76.	13.800	—	—	5 %	68,5 %	10 %	16,5 %
83.	9.800	—	—	2 %	66 %	9 %	23 %
86.	7.200	—	1 %	1 %	58 %	20 %	20 %
91.	8.700	—	—	1 %	63,5 %	16 %	19,5 %
96.	7.280	0,5 %	—	3 %	55 %	25,5 %	16 %
103.	7.280	1,5 %	—	1 %	52,5 %	23,5 %	21,5 %
113.	6.040	2 %	—	2 %	62 %	23 %	11 %
119.	7.790	1,5 %	—	4 %	53 %	30 %	11,5 %
130.	5.160	1 %	—	2 %	50 %	35 %	12 %

Zweifel an einer reinen Knochenmarksſchädigung hätten uns aufkommen können bei der Unterſuchung der exſtirpierten Milz. Das Gewicht derſelben iſt gegenüber der Norm um das Dreifache erhöht geweſen: 425 gr — normal 120—150 gr. Milzmaſſe $15 \times 12 \times 7{,}5$. Die mikroſkopiſche Unterſuchung der Milz hat eine abnorm geſteigerte Erythrophagocytoſe aufgedeckt in eigenartig länglich geſtalteten Reticulo-Endothelzellen, ferner cyſtiſch erweiterte Milzſinus, die mit Erythrocyten und Thrombocyten angefüllt ſind. In den Ausſtrichen der Milz iſt die Plättchenzahl weſentlich größer als es dem

Blutgehalt der Milz entſprochen hätte, außerdem findet ſich im Vergleich mit den Thrombocytenwerten des peripheren Blutes eine relative Anhäufung von Thrombocyten in der Milz.

Frank hat einen ähnlichen Milzbefund ebenfalls auf Knochenmarksſchädigungen zurückgeführt: „Die Thrombocyten ſind ebenſo wie die Erythrocyten und die granulierten Leukocyten Blutelemente, deren Wiege im Knochenmark ſteht, deren Grabſtätte die Milz iſt.“ Das würde hier heißen, daß die Milz die bei der eſſentiellen Thrombopenie mangelhaft gebildeten Thrombocyten und lebensuntüchtigen Blutplättchen, die ſchon normalerweiſe nur eine beſchränkte Lebensdauer von 4—5 Tagen haben, kurz nach ihrer Einſchwemmung ins Blut zurückhält und zerſtört. Die Menorrhagien bei eſſentieller Thrombopenie finden ihre Erklärung in der verlängerten Blutungszeit. Nach Seitz wird beim periodiſchen Umbau der Uterusſchleimhaut eine temporäre Wundfläche mit arrodierten Gefäßen geſchaffen, es iſt daher beim Werlhof eine beſonders ſtarke Blutung zu erwarten, da die Stillung von Wundblutungen infolge Fehlens der Thrombocyten vom Organismus viel ſchwieriger beſorgt werden kann als normal.

Bei einem Vergleich der Alterszahlen im Auftreten der eſſentiellen Trombopenie fällt es auf, daß es ſich beſonders häufig um junge Mädchen zurzeit der Pubertät handelt. Es iſt daher an eine ſchon vor der Geburt erworbene Noxe zu denken. Aehnlich wie bei der genuinen Epilepſie es ſich um eine zurzeit der Pubertät manifeſt werdende Diatheſe handelt, wäre auch hier an ein zur ſelben Zeit Manifeſtwerden einer bis dahin latent gebliebenen Diatheſe zu denken.

Zuſammenfaſſung.

Es handelt ſich um einen Fall von eſſentieller Thrombopenie, bei dem im Vordergrund der Erſcheinungen die Menorrhagie geſtanden hat. Durch eine Milzexſtirpation iſt Heilung erzielt worden, die bis jetzt, d. h. zwei Jahre nach der Operation, angehalten hat.

Die Beobachtung der Blutbefunde ergibt, daß eine Knochenmarksſchädigung in hervorragendem Maße an der Erkrankung beteiligt geweſen ſein muß.

Daß außer der beſtehenden Thrombopenie eine Gefäßwandſchädigung vorgelegen hat, iſt ausgeſchloſſen.

Literatur.

Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnoſtik.

Leſchke: D. m. W., 1925, S. 1352.

Weibel, Lebensgefährliche funktionelle Uterusblutungen und ihre Behandlung. Mediziniſche Klinik, 1931.

Halban-Seitz: Biologie und Pathologie des Weibes.

Schittenhelm: Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe.

Schmincke: Münchener med. Wochenſchrift, 1926. Pathologiſche Demonſtration eines Falles von eſſentieller Thrombopenie.

Klemperer: Zeitſchrift für Geburtshilfe und Gynäkologie, Bd. 35. Menorrhagien aus Thrombopenie.

Stern und Hartmann: Kliniſche Wochenſchrift, 1928. Ueber die Merkmale ſeltener Bluterkrankungen: Agranulocytoſe, Panmyelophthiſe, eſſentielle Thrombopenie.

Anſchütz: Milzexſtirpation bei eſſentieller Thrombopenie. Mediziniſche Geſellſchaft zu Kiel. Münchener und Wochenſchr., 1927.

Decaſtello: Empirik und Theorie der modernen Behandlungsmethoden bei Erkrankungen d. haematopoetiſchen Syſtems. Med. Klin. 1931.

B. Zondeck: Lebensbedrohliche thrombopeniſche Uterusblutung. Zentralbl. f. Gynäkologie, 1931.

Lebenslauf.

Als Sohn des Amtsphyſikus, San.-Rat Dr. Bulle und ſeiner Ehefrau Anna, geb. Rüther, wurde ich, Heinz Bulle, am 20. Dezember 1903 zu Cuxhaven geboren. Nach 3jährigem Beſuch der Vorſchule Cuxhaven-Abendrothſtraße, trat ich Oſtern 1913 in die höhere Staatsſchule (Gymnaſialabteilung) zu Cuxhaven ein, an der ich 1923 die Reifeprüfung beſtand. In zehnſemeſtrigem Studium unter einſemeſtriger Unterbrechung ſtudierte ich dann Medizin an den Univerſitäten Göttingen, Freiburg, Jena und Hamburg. Oſtern 1925 beſtand ich die ärztliche Vorprüfung zu Göttingen und im Mai 1929 die ärztliche Prüfung zu Hamburg. Die erſten 6 Monate meines praktiſchen Jahres arbeitete ich an der Univerſitätsfrauenklinik Hamburg-Eppendorf (Prof. Dr. Th. Heinemann). Die zweite Hälfte des praktiſchen Jahres bis Mitte Mai 1930 war ich dann auf der Direktorialabteilung des Eppendorfer Krankenhauſes (Dir. Prof. Dr. L. Brauer) tätig. Nach meiner Approbation am 17. Mai 1931 war ich dann als Aushilfsaſſiſtent am Eppendorfer Krankenhaus beſchäftigt, zuerſt unter Herrn Prof. Brauer auf der I. med. Abteilung, ab 1. Januar 1931 unter Herrn Prof. Schottmüller auf der III. med. Abteilung. Am 1. Juli 1931 habe ich mich als praktiſcher Arzt in Cuxhaven niedergelaſſen.